

⑫ 公開特許公報(A)

平3-20226

⑤Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 平成3年(1991)1月29日

A 61 K 45/00
31/34
31/365
31/38
31/415
31/66
31/785

ABX

8829-4C
7375-4C
7475-4C
7475-4C
7475-4C
7431-4C
7431-4C

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全14頁)

⑭発明の名称 末梢血管動脈硬化症治療剤

⑮特 願 平2-147164

⑯出 願 平2(1990)6月5日

優先権主張 ⑰1989年6月5日⑱米国(US)⑲361,520

⑳発 明 者 マーチン・エイスマン アメリカ合衆国ニュージャージー、ベニングトン、ウエスト・ショア・ドライブ 10番
㉑出 願 人 イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国ニュージャージー州08543-4000、プリンストン、ローレンスビル-プリンストンロード(番地の表示なし)
㉒代 理 人 弁理士 青山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

末梢血管動脈硬化症治療剤

2. 特許請求の範囲

1. 3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素A(HMG CoA)レダクターゼ抑制剤またはスクアレンシンセターゼ抑制剤もしくはそれらの組み合わせから成ることを特徴とする動脈硬化症治療剤。

2. HMG CoAレダクターゼ抑制剤がメバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチンである請求項第1項記載の薬剤。

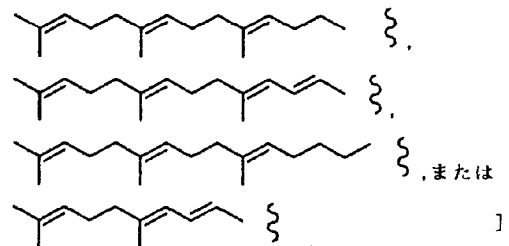
3. HMG CoAレダクターゼ抑制剤がメバロノラクトンのピラゾール類縁体、メバロノラクトンのインデン類縁体、3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、6-[2-(置換-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オン、メバロノラクトンのイミダゾール類縁体、メバロノラクトンの複素環式類縁体、メバロノラクトンのナフチル類縁体、オクタヒドロ-

ナフタレン、フルインドスタチン、ロバスタチンのケト類縁体、または2,3-ジ置換ピロール、フランもしくはチオフェンである請求項第1項記載の薬剤。

4. スクアレンシンセターゼ抑制剤が式:



[式中、R'は



で示される請求項第1項記載の薬剤。

5. HMG CoAレダクターゼ抑制剤とスクアレンシンセターゼ抑制剤の重量比が約0.001:1~1000:1である請求項第1項記載の薬剤。

6. HMG CoAレダクターゼ抑制剤が、ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチンである請求項第1項記載の薬剤。

7. スクアレンシンセターゼ抑制剤またはHMG CoAレダクターゼ抑制剤、およびHMG CoAレダクターゼまたはスクアレンシンセターゼの生成を抑制する以外の機能による血清コレステロール低下剤および/またはコレステロール生合成抑制薬剤の組み合わせから成る請求項第1項記載の薬剤。

8. 該血清コレステロール低下剤がプロブコール、ゼムフィブロジル、クロフィブレート、デキストロクロキシンまたはそのナトリウム塩、コレステロールまたはその塩酸塩、コレステラミン、ニコチン酸、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸またはアスピリンである請求項第7項記載の薬剤。

9. 該血清コレステロール低下剤が胆汁酸金属イオン封鎖剤である請求項第8項記載の薬剤。

10. 胆汁酸金属イオン封鎖剤がコレステラミ

アレシンセターゼの生成を抑制する以外の機能による血清コレステロール低下剤および/またはコレステロール生合成抑制薬剤の組み合わせから成り、末梢血管動脈硬化症の治療および/または間欠性跛行の治療に有用な医薬組成物に関する。

従来技術

「Harrison's Principles of Internal Medicine」、11版、1987年、E. ブラウンウォルド(Braunwald)ら編、198章のD. ユージン・スタンドネス・ジュニア(Eugene Standness, Jr.)による1040~1046頁には、閉塞性動脈硬化症を含む四肢の血管疾患について記載されており、末梢血管障害(Mek Manual、15版、30章、555~557頁)についても言及している。「閉塞性動脈硬化症にまれに2次的に発する症状や徴候は、突然に始まり、もしその過程が段階的であるなら、進行性のものである。もっとも普通の症状は他動運動を伴っており、それは間欠性跛行と呼ばれる。すなわち、他動運動による緊張からおこる不十分な血液供給とともに筋肉中

ン、コレステポール、DEAE-セファデックス、ポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、イオネンまたは第四級アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウム)クロリドである請求項第9項記載の薬剤。

11. 該血清コレステロール低下剤がプロブコールまたはゼムフィブロジルである請求項第8項記載の薬剤。

12. 該血清コレステロール低下剤がプロブコール、ゼムフィブロジル、ニコチン酸、コレステラミン、クロフィブレート、コレステポールまたはp-アミノサリチル酸であり、HMG CoAレダクターゼ抑制剤がプラバスタチンまたはベロスタチンである請求項第7項記載の薬剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は末梢血管動脈硬化症(閉塞性動脈硬化症)治療剤、更に詳しくは、酵素3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素A(HMG CoA)レダクターゼ抑制剤またはスクアレンシンセターゼ抑制剤HMG CoAレダクターゼもしくはスク

に生じる痛みである。(1041頁)」

血清コレステロールを低下させる性質を持つ化合物は、各種のものが知られている。これらの化合物の幾種かは、コレステロールの生成に不可欠な酵素HMG CoAレダクターゼの抑制剤であって、たとえばメバスタチン(mevastatin)(U.S. 特許第3983140号に開示)、ロバスタチン(lovastatin)[メビノリン(mevinolin)とも称す、U.S. 特許第4231938号に開示]、プラバスタチン(pravastatin)(U.S. 特許第4346227号に開示)、およびベロスタチン(velostatin)[シンビノリン(synvinolin)とも称す、U.S. 特許第4448784および4450171号に開示]が挙げられる。

血清コレステロールを低下する他の化合物として、酵素HMG CoAレダクターゼ抑制剤と全く異なる機構によって低下するものがある。たとえば、コレステラミン(cholestyramine)、コレステポール(colestipol)、DEAE-セファデックス(Sephadex)およびポリ(ジアリルメチルアミン)

誘導体などの胆汁酸金属イオン封鎖剤(たとえば U.S.特許第4759923および4027009号に開示)の使用によって、または低密度リポ蛋白質(LDL)を低下するおよび/またはLDLを高密度リポ蛋白質(HDL)に変換する、プロブコール(probucol)およびゼムフィブロシル(gefirozil)などの抗高リポ蛋白質血症剤の使用によって、血清コレステロールを減少させることができる。

上記U.S.特許第4759923号に、胆汁酸塩金属イオン封鎖剤であるポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体が開示され、これらは金属イオン封鎖以外の機構によって血清コレステロールを低下する薬物、たとえばクロフィブレート、ニコチン酸、プロブコール、ネオマイシン、p-アミノサルチル酸またはメビノリン(ロバスタチンとも称す)と組合せて使用しうるものである。

スクアレンシンセターゼはミクロソーム酵素であり、2分子のファルネシルピロホスフェート(FPP)の還元二量化に対し、ニコチンアミドアデ

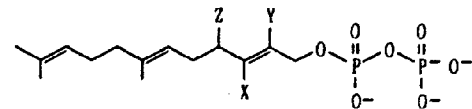
ニンジヌクレオチドホスフェート(還元体)(NADPH)の存在下で触媒作用して、スクアレンを形成する〔C.D.ポウルター、H.C.リリングの“イソプレノイド化合物の生合成”、Vol. I、チャプター8、413~441頁、J.ウィレイ・アンド・サンズ、1981年参照〕。この酵素は、再コレステロール生合成経路の第1ステップに関する。このステップの選択抑制は、イソペンテニルtRNA、ユビキノン(ubiquinone)およびドリコールへの不可欠な経路が妨害なく進行するのを可能ならしめる。スクアレンシンセターゼはHMG-CoAリダクターゼと共に、レセプタ介入LDL吸収によって低減調節され〔J.R.ファウスト、J.L.ゴールドスティン、M.S.ブラウンの“Proc.Nat.Acad.Sci.USA”,1979年、76、5018~5022頁参照〕、このことは次の提案に対して信ぴょう性を与える。すなわち、スクアレンシンセターゼの抑制はLDLレセプタレベルの上昇調節を導き、これはHMG-CoAリダクターゼの場合に証明されており、これによ

て究極的に高コレステロール血症およびアテローム硬化症の治療や予防に有用となるべきである。

スクアレンシンセターゼの抑制剤に関する1つの研究は、基質FPPの類縁体の設計である。文献によれば、ピロホスフェートは該酵素に結合するための必須成分であることが明らかである。しかしながら、かかるピロホスフェートは、化学的および酵素的アリル性C-O開裂、並びにホスファターゼによる代謝への感受性のために、医薬の成分として適当でない。

P.オーチズ・デ・モンテラノらの〔J.Med.Chem.〕(1977年、20、243~249頁)に、置換テルペノイドピロホスフェート(下記表A参照)の製法が記載され、これらの化合物はスクアレンシンセターゼ酵素の競合的抑制剤とされている。これらの化合物は、EPPの不安定なアリル性ピロホスフェート成分を有している。

表A

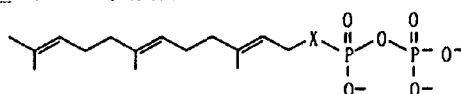


No.	X	Y	Z
1	CH ₃	CH ₃	H
2	H	H	H
3	C ₂ H ₅	H	H
4	I	H	H
5	H	I	H
6	CH ₃	H	SCH ₃

クレイおよびボランテの〔J.Am.Chem.Soc.〕(1976年、98、1291~1293頁)に、スクアレン生合成の抑制剤として、以下に示すFPP類縁体Aおよびプレスクアレンピロホスフェート(PSQ-P)類縁体Bの製法が記載されている。(プレスクアレンピロホスフェートはFPPのスクアレンへの変換の中間体である)。これらの抑制剤はFPPおよびPSQ-Pのアリル性酸素成分の代わりにメチレン基を有するが、な

お化学的および酵素的に不安定なピロホスフェート結合を保有している。

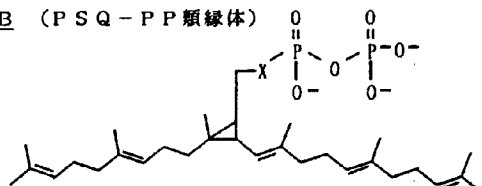
A (FPP 類縁体)



A: $X = CH_2$

FPP: $X = O$

B (PSQ-PP 類縁体)

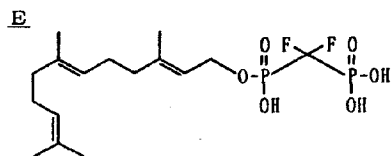


B: $X = CH_2$

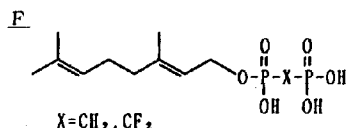
PSQ-PP: $X = O$

ポウルターおよび共同研究者は、以下に示すシクロプロパン C (R.M. サンジファーらの「J. Am. Chem. Soc.」(1982 年、104、7376 ~ 7378 頁)参照)の製法を開示し、この化合物は無機ピロホスフェートの存在下、酵素スクア

物学的データは全く報告されていない。



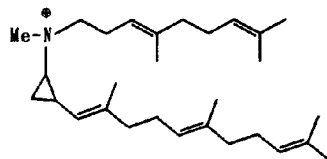
C.D. ポウルター、K.E. ストレムラーの「J. A.C.S.」(1987 年、109、5542 頁)に、以下に示す化合物 F の合成および生物学的評価が記載されている。これらの化合物は、鳥肝臓ファルネシルジホスフェートおよびレモン皮シクラゼの代用基質とされている。



R.W. マックラードおよび C.D. ポウルターらの「J. A.C.S.」(1987 年、109、5544 頁)に、以下に示すホスフィニルホスホネート G および H は、鳥肝臓ファルネシルジホスフェートシンセターゼの触媒作用を受けるイソペンテニ

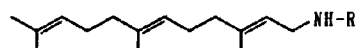
レンシンセターゼ抑制剤の中間類縁体である。

C



アルトマンおよび共同研究者の A. ベルトリノらの「Biochim. Biophys. Acta.」(1978 年、530、17 ~ 23 頁)に、以下に示すファルネシルアミンおよび関連誘導体 D はスクアレニンセターゼを抑制するが、この抑制は特異的なものでなく、多分膜分裂に関係することが明らかであると報告されている。

D

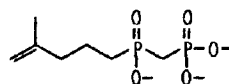


$R = H, CH_2CH_2OH, CH_2CH_2OCH_3$

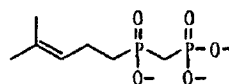
C.D. ポウルターらの「J. Org. Chem.」(1986 年、51、4768 頁)に、以下に示す化合物 E の合成法の実例が記載されているが、その生

ルジホスフェートとジエラニルジホスフェート間の 1'-4-縮合の競合的抑制剤であることが報告されている。ホスフィニルホスホネート G および H はそれぞれ、 $19 \mu M$ および $71 \mu M$ の K_i 値を持つ。

G

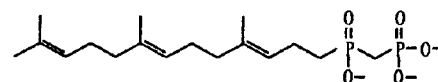


H

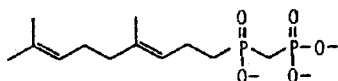


また同文献に、上記化合物 G をそれぞれゲラニルピロホスフェートまたはジメチルアリルピロホスフェートと酵素反応させて得られる、以下の推定構造を有するファルネシルホスフィニルホスホネート I およびゲラニルホスフィニルホスホネート J の単離が報告されている。かかる化合物 I および J の構造は、TLC 相対移動度に基づき仮に定められている。

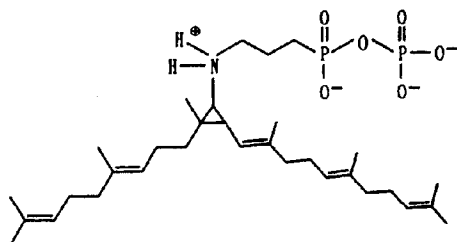
I



J

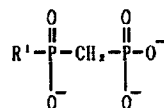


T. L. キャブソンの PhD 論文(1987年6月、ユタ大学医薬化学科、摘要、目次、16頁、17頁、40~43頁、48~51頁、要約)に、スクアレニンセターゼ抑制剤の中間体である下記構造式のシクロプロパンが記載されている。

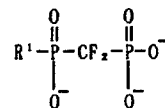


S. A. ビラーらの「Journal of Medicinal Chemistry」(1988年、Vol. 51、No. 10、1869~1871頁)に、イソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネート(PMPs)がスクアレニンセターゼ抑制作用を有することが記載さ

れている。これらのホスホネートは下記構造式で示される。

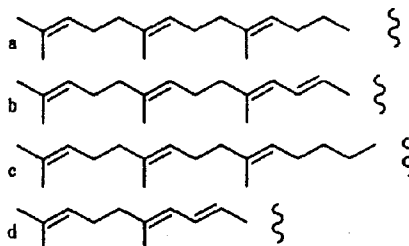


2 a-d



3 a,b

R'



発明の構成と効果

本発明は、酵素3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素A(HMG CoA)レダクターゼ抑制剤またはスクアレニンセターゼ抑制剤、あるいはそれらの組み合わせ、または各々と他のコレステロール低下薬剤の組み合わせから成るコレス

テロール低下剤を提供するものであり、上記薬剤の治療上有効量を長期間にわたり、全身投与(たとえば経口または非経口投与)することにより、かかる薬剤は末梢血管動脈硬化症や閉塞性動脈硬化症の治療、および間欠性跛行の治療に使用しう

る。HMG CoAレダクターゼ抑制剤とスクアレニンセターゼ抑制剤の組み合わせで用いる場合、HMGレダクターゼ抑制剤のスクアレニンセターゼ抑制剤に対する重量比は、約0.001:1~1000:1、好ましくは約0.05:1~100:1の範囲で選定すればよい。

胆汁酸塩金属イオン封鎖剤または抗高リポプロテイン血症剤酵素スクアレニンセターゼなどの、3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素A(HMG CoA)レダクターゼの生成を抑制する以外の機構によって血清コレステロールを低下および/またはコレステロール生合成を抑制する薬物(以下、他の血清コレステロール低下剤とも称す)は、LDLの形成を抑制またはLDLをHDLに

変換する。かかる薬剤は血清コレステロールを低下したり、動脈硬化症の予防または治療するのに使用される。使用する酵素HMG CoAレダクターゼ抑制剤またはスクアレニンセターゼ抑制剤と薬物の重量比は、約0.001:1~1000:1、好ましくは約0.05:1~100:1の範囲で選定すればよい。

本発明で用いるコレステロール低下剤またはコレステロール生合成抑制剤としては、HMG CoAレダクターゼ抑制剤またはスクアレニンセターゼ抑制剤が含まれる。

本発明での使用に好適なHMG CoAレダクターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものではないが、たとえばU.S.特許第3983140号に開示のメバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許第4231938号に開示のロバスタチン(メビノリン)および関連化合物、U.S.特許第4346227号に開示のプラバスタチンおよび関連化合物、U.S.特許第4448784および4450171号に開示のベロスタチン(シンビ

ノリン)および関連化合物が挙げられ、ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチンが好ましい。本発明で使用する他の酵素HMG CoA レダクターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものではないが、たとえばフルインドスタチン (fluindostatin) [サンド(Sandoz)XU-62-320]、U.S.特許第4613610号に開示のメバロノラクトン (mevalonolactone) 誘導体のピラゾール類縁体、PCT出願WO86/03488に開示のメバロノラクトン誘導体のインデン類縁体、U.S.特許第4647576号に開示の6-[2-(置換-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、サール(Searle)のSC-45355(3-置換ペンタンジ酸誘導体)ジクロロアセテート、PCT出願WO86/07054に開示のメバロノラクトンのイミダゾール類縁体、フランス特許第2596393号に開示の3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、ヨーロッパ特許出願第0221025号に開示の2,3-ジ置換ピロ

このような化合物の例を以下に列挙する。

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステルまたはそのモノリチウム塩

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

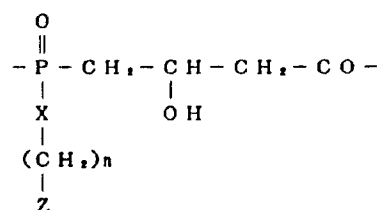
(3S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メトキシ]メチルホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩

(S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩

(3S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタ

ール、フランおよびチオフェン誘導体、U.S.特許第4686237号に開示のメバロノラクトンのナフチル類縁体、U.S.特許第4499289号に開示のオクタヒドロナフタレン類、ヨーロッパ特許出願第0142146A2号に開示のメビノリン(ロバスタチン)のケト類縁体、並びに他の公知の酵素HMG CoA レダクターゼ抑制剤が含まれる。

さらに、本発明での使用に適するHMG CoA リダクターゼ抑制に有用な化合物が、英国特許第2205837号に記載されており、その化合物の一部分は式:



[式中、Xは-O-または-NH-、nは1または2、およびZは疎水基である]

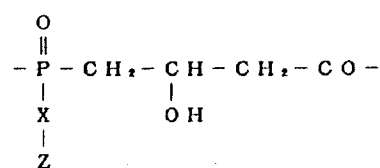
で示される。

ン酸ジリチウム塩

(3S)-4-[[[2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]メチルホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのメチルエステル

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メチル]アミノ]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸モノリチウム塩

本発明での使用に適するHMG CoA リダクターゼ抑制剤のもうひとつの種類が、英国特許第2205838号に記載されており、その化合物の一部分は式:



[式中、Xは-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH₂CH₂CH₂-、-C≡C-または-CH₂O-(OがZに結合しているときZ

は疎水基)である]

で示される。

このような化合物の例を以下に列挙する。

(S)-4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩]

(S)-4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステルまたはそのモノあるいはジアルカリ金属塩]

(S)-4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのメチルエステル]

(5Z)-4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル]

-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩]

(S)-4-[[[2-[[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ブタン酸ジリチウム塩]

(S)-4-(ヒドロキシメトキシホスフィニル)-3-[[[1,1'-ジメチルエチル]ジフェニルシリル]オキシ]ブタン酸メチルエステルまたはそのジシクロヘキシルアミン(1:1)塩]

(S)-4-[[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩]

(S)-4-[[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル]

(E)-4-[[[2-[3-(4-フルオロフェニル)

(S)-4-[[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル]

(S)-4-[[[2-[[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル]

(S)-4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩]

(S)-4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩]

(SZ)-4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩]

(S)-4-[[[2-[3-(4-フルオロフェニル)

-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル]

4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル]

(E)-4-[[[2-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチニル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル]

(S)-4-[[[2,4-ジメチル-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル]

(S)-4-[[[2,4-ジメチル-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]エチニル]ヒ

ドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[3,5-ジメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[4'-フルオロ-3,5-ジメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[[1,1'-ビフェニル]-2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[3-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(E)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(E)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[5-(4-フルオロフェニル)

-ピラゾール-4-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム

塩

(S)-4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-4-(1-メチルエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム

ロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(E)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

4-[[3-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]プロピル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

4-[[3-[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]プロピル]

ム塩

(S)-4-[[[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

4-[[2-[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

(S)-4-[[2-[2-(シクロヘキシルメチル)-4,6-ジメチルフェニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]オキシ]メチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸またはそのジリチウム塩またはメチルエステル

4-[[[4'-フルオロ-3,3',5-トリメチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]メチル]ヒド

ロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

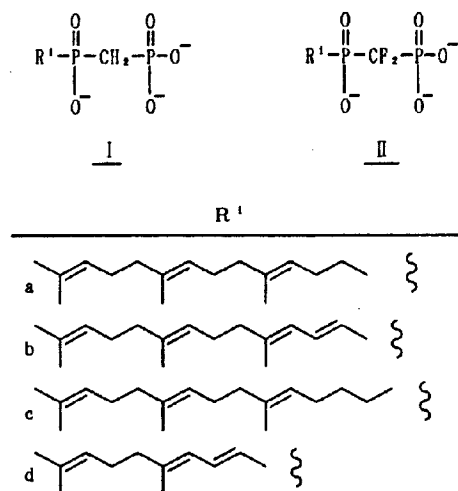
[1 S-[1 < a(R*), 2 < a, 4 a < b, 8 < b, 8 a < a]]-4-[[2-[8-(2,2-ジメチル-1-オキソプロトキシ)デカヒドロ-2-メチル-1-ナフタレニル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

[1 S-[1 < a(R*), 2 < a, 4 a < b, 8 < b, 8 a < a]]-4-[[2-[8-(2,2-ジメチル-1-オキソプロトキシ)デカヒドロ-2-メチル-1-ナフタレニル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

(S)-4-[[[3'-(4-フルオロフェニル)スピロ]シクロペンタン-1,1-[1H]インデン]2-イル]エチル]メトキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸メチルエステル

(S)-4-[[[3'-(4-フルオロフェニル)スピロ]シクロペンタン-1,1-[1H]インデン]2-イル]エチル]ヒドロキシホスフィニル]-3-ヒドロキシブタン酸ジリチウム塩

本発明での使用に好適なスクアレニンセターゼ抑制剤としては、ビラーらの記載(前述)における下記式:



で示されるイソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネート、およびそのトリアシド、トリエステル、トリカリウムおよびトリナトリウム塩、米国特許出願第141744号(1988年1月11日出願)およびビラーらの「J. Med. Chem.」

上記の特許および特許出願は、参考文献として本明細書中に記載されている。

ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチン、またはビラーら(前述)の記載中のスクアレニンセターゼ抑制剤、またはそれらの組合せが好ましく、HMG CoAレダクターゼ抑制剤:スクアレニンセターゼ抑制剤の重量比は約0.05:1から100:1が好ましい。

薬剤、あるいはHMG CoAレダクターゼまたはスクアレニンセターゼの生成を抑制する以外の機能による他の血清コレステロール低下剤としては、プロブコール、ゼムフィプロジルおよびその米国特許第3674836号に記載の関連化合物などの抗高リポ蛋白質症剤(プロブコールおよびゼムフィプロジルが好ましい)、コレステラミン、コレステポールおよびDEAE-セファデックス(Secholex[®], Polidexide[®])クロフィプレート、リボスタビル(ローン-ポーレンク社製)、エーザイ(株)製E-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-4

1988年, Vol. 31, No. 10, 1869~1871頁に記載のその他のスクアレニンセターゼ抑制剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

さらに、その他の本発明での使用に好適なスクアレニンセターゼ抑制剤としては、P. オーチズ・デ・モンテラノらの「J. Med. Chem.」(1977年, 20, 243~249頁)に記載のテルベノイドピロホスフェート、コレイおよびボランテの「J. Am. Chem. Soc.」(1976年, 98, 1291~1293頁)に記載のファルネシルジホスフェート類縁体Aおよびプレスクアレニピロホスフェート(PSQ-PP)類縁体、R. W. マックラードらの「J. A. C. S.」(1987年, 109, 5544頁)に記載のホスフィニルホスホネート、およびT. L. キャブソンの「PhD論文」(1987年6月、Dept. Med. Chem., ユタ大学、摘要、目次、16頁, 17頁, 40~43頁, 48~51頁、要約)に記載のシクロプロパンが挙げられる。

02)テトラヒドロリプスタチン(THL)、イスタグマスタニル-ホスホリルコリン(SPC、ロシュ社製)、アミノシクロデキストリン(田辺製薬(株)製)、味の素(株)製AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(住友)、サンド58-035、アメリカンシアナミドCL-277082およびCL-283546(ジ置換尿素誘導体)、ニコチン酸、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4759923号に記載のポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、米国特許第4027009号に記載の第四アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)およびヨネン、およびHMG CoAレダクターゼまたはスクアレニンセターゼの抑制以外の機能によるその他公知の血清コレステロール低下剤が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

HMG CoAレダクターゼ抑制剤またはビラーら(前述)の記載中のイソプレノイド(ホスフィニルメチル)ホスホネートと、プロブコールまたはゼムフィプロジルの組合せが好ましい。

本発明において、予防または治療を実施するには、本発明薬剤を哺乳動物(たとえばサル、イヌ、ネコ、ラット、ヒト等)に対し、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤または注射剤などの通常の全身投与剤形に製剤して投与することができる。またかかる剤形に、必要な担体物質、賦形剤、潤滑剤、緩衝剤、抗菌剤、増量剤(たとえばマンニトール)、酸化防止剤(たとえばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム)等を含ませてよい。経口投与剤形が好ましいが、非経口投与剤形も全く満足な結果が得られる。

投与用量は、患者の年齢、体重および症状、並びに投与方法、投与剤形、生活規制および所定の治療結果に応じて注意深く調整すべきである。

すなわち、経口投与の場合、酵素HMG CoA レダクターゼ抑制剤を、たとえばPhysician's Desk Reference に示されるロバスタチンにあっては、約1~2000mg、好ましくは約4~200mgの量で使用して満足な結果を得ることができる。スクアレンシセターゼ抑制剤は、約10

~2000mg、好ましくは約25~200mgの用量で使用されてよい。酵素HMG CoA レダクターゼ抑制剤とスクアレンシセターゼ抑制剤は単独あるいは共に、同一の経口投与剤形で混合して投与するか、または別々の経口投与剤形にして同時に投与する。

好ましい経口投与剤形(たとえば錠剤またはカプセル剤)は、約10~500mgの、好ましくは約25~200mgのスクアレンシセターゼ抑制剤を包含する。

他の血清コレステロール低下剤をPhysician's Desk Reference に示されるような普通の用量で用いる場合、約2~7500mg、好ましくは約2~4500mgでHMG CoA レダクターゼ抑制剤またはスクアレンシセターゼ抑制剤とともに用い、そして他の血清コレステロール低下剤はそれらと同一の経口投与剤形で混合して投与するか、または別々の経口投与剤形にして同時に投与する。

本発明薬剤は、上述の剤形で1日1回用量または2~4回の分割用量にて投与することができる。

患者への投与は低用量で開始し、徐々に用量を上げてゆく方法が推奨される。

上記種類の有効成分の一方または両方を含有し、残りは通常の医薬製剤に用いられる生理学的に許容しうる担体または他の物質である、たとえば全重量約2~2000mgの各種大きさの錠剤を製造することができる。これらの錠剤には勿論、分割投与を行うため、刻み目を入れることができる。また同様に、ゼラチンカプセル剤も製剤することができる。

また液体製剤は、1~4杯の茶サジで所定の用量が得られるように、有効成分の一方または組合せを、医薬投与で許容される通常の液体ビヒクルに溶解または懸濁することにより、製造することができる。

かかる投与剤形は、1日当り1~4回用量の生活規制で患者に投与することができる。

他の改変法によれば、投与スケジュールをより細かく調節するため、有効成分を個々の投与単位にて、同時にまたは注意して調和した時間割で別

々に投与してもよい。調節した投与スケジュールにより、血中濃度が増大し、かつ維持されるので、2つの有効成分の同時存在によって同じ結果が得られる。各有効成分は、上述と同様にして、別々の単位投与剤形で個々に製剤することができる。

組み合わせを所望する場合、酵素HMG CoA レダクターゼ抑制剤とスクアレンシセターゼ抑制剤および/または他のコレステロール低下剤の固定した組合せがより便利であり、特に経口投与の錠剤またはカプセル剤においてより好ましい。

本発明薬剤を調製する場合、上述した量の有効成分を通常の医薬製剤の製造方法に従い、生理学的に許容しうるビヒクル、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、フレーバー等と共に、個々の単位投与剤形で配合する。

錠剤に添加しうる補助剤としては、たとえばトラガカントゴム、アカシアゴム、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤; リン酸ジカルシウムまたはセルロースなどの賦形剤; コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などの崩解剤;

ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；スクロース、アスパルテム(aspartame)、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤；オレンジ油、ペパーミント、冬緑油またはチェリー油などのフレーバーが挙げられる。単位投与剤形がカプセル剤の場合、それは上述の物質以外に脂肪油などの液体担体を含有していてもよい。コーティングとしてまたは単位剤形の物理形状を他の方法で改変するため、他の各種物質を含ませてもよい。たとえば、錠剤やカプセル剤をシエラック、シュガーまたは両方で被覆することができる。シロップのエリキシル剤は、有効成分、担体として水、アルコール等、可溶化剤としてグリセロール、甘味剤としてスクロース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料、およびチェリーまたはオレンジ油などのフレーバーを含有してもよい。

上述の有効成分の幾つかは、一般に公知の医薬的に許容しうる塩、たとえばアルカリ金属塩および他の通常の塩基性塩または酸付加塩等を形成す

クロスカルメロース(Croscarmellose)・

ナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1
酸化マグネシウム	3

上記ブラバスタチン、酸化マグネシウムおよび一部(30%)のラクトースをいっしょに、適当なミキサーを用いて2~10分間混合する。得られる混合物を、#12~#40メッシュサイズスクリーンに通す。微結晶セルロース、クロスカルメロース・ナトリウムおよび残りのラクトースを加え、2~10分間混合する。その後、ステアリン酸マグネシウムを加え、混合を1~3分間続ける。

次いで、得られる均一混合物を打錠して、それぞれ5mg、10mg、20mgまたは40mgのブラバスタチンを含有する錠剤を得る。この錠剤は末梢血管動脈硬化症(閉塞性動脈硬化)および間欠性跛行の治療に使用することができる。

実施例2

下記組成を持つ錠剤を以下の手順に従って製造する。

かかる塩の形成に用いる塩基物質は、親化合物に実質上対応する公知のものである。

このようにして調製した製剤は長期にわたって、すなわち、高い閉塞性動脈硬化および間欠性跛行の可能性が残っていたり、あるいはその徴候が続く限り投与される。週2度、週1度、毎月ごとに一定量を付与しうる徐放性製剤などの使用も可能である。なお、最小限度の薬理効果を得るには、少なくとも1~2週間の投与期間が必要である。

次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。なお、実施例中の温度単位は、他の特別な指示がなければ℃であって、全てのメッシュサイズはU.S.スタンダードASTMEである。

実施例1

下記組成を持つ錠剤のブラバスタチン製剤を、以下の手順に従って製造する。

成分	重量部
ブラバスタチン 7
ラクトース 67
微結晶セルロース 20

成分	重量(mg)
(E,E)-[ジフルオロ[ヒドロキシ(4,8,12-トリメチル-3,7,11-トリデカトリエニル)ホスフィン]メチル]ホスホン酸トリカリウム塩(前述のピラーらの記載に準じて調製したスクアレニンシンセターゼ抑制剤)	... 100
アビセル	... 112.5
ラクトース	... 113
コーンスターチ	... 17.5
ステアリン酸	... 7
	350

十分なバルク量のスクアレニンシンセターゼ抑制剤、アビセルおよびステアリン酸の1部をスラッグする。スラッグをひき砕き、#2スクリーンに通し、次いでラクトース、コーンスターチおよび残りのステアリン酸を混合する。混合物をタブレット成型機で、350mgのカプセル形状の錠剤に打錠する。錠剤に半分刻み目を入れる。

かかるスクアレニンシンセターゼ抑制剤錠剤を本発明に従って投与することにより、閉塞性動脈硬化および/または間欠性跛行を治療することがで

きる。さらに、実施例1および2で得られたブラバスタチン錠剤およびスクアレニンセターゼ抑制剤錠剤を粉碎して粉末とし、これらを1つのカプセル剤に混合使用してもよい。

実施例3

ブラバスタチン5mg、10mg、20mgまたは40mgを含有する、下記組成を持つ錠剤のブラバスタチン製剤を、ブラバスタチン、酸化マグネシウムおよびラクトースの1部の粉末混合物に色素を加える以外は、実施例1の手順に従って製造する。

成分	重量部
ブラバスタチン 7
ラクトース 67
微結晶セルロース 20
クロスカルメロース(Croscarmellose)・	
ナトリウム 2
ステアリン酸マグネシウム 1
酸化マグネシウム 3
FD&Cレッド#3レーキ 0.2

成分	重量(mg)
(E,E,E)-[ジフルオロ[ヒドロキシ(4,8,12-トリメチル-1,3,7,11-トリデカテトラエニル)ホスフィニル]メチル]ホスホン酸トリカリウム塩(前述のビラーらの記載に準じて調製したスクアレニンセターゼ抑制剤)	... 100
コーンスターチ	... 50
ゼラチン	... 7.5
アビセル(微結晶セルロース)	... 25
ステアリン酸マグネシウム	... 2.5
	185

上記製剤を単独で、あるいはそれぞれ実施例1および4に記載のブラバスタチン錠剤、ロバスタチン錠剤またはペロスタチン錠剤と組合せ、本発明に従って、別々の分離投与剤形でまたは混合して1つのカプセル剤で使用して、閉塞性動脈硬化または間欠性跛行を治療することができる。

実施例9

通常の操作を用いて、250mgのプロブコールを含有するプロブコール錠剤を製造する。この錠剤は、1988PDRに記載の添加成分、すなわ

かかるブラバスタチン錠剤をスクアレニンセターゼ抑制剤(実施例2に記載)とともにあるいはブラバスタチン錠剤単独で、本発明に従って投与することにより、閉塞性動脈硬化および/または間欠性跛行を治療することができる。

実施例4および5

通常の製剤技術を用いて、ロバスタチン錠剤を製造する。この錠剤は、ロバスタチン20mg、セルロース、着色剤、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよびスターチ、および1988PDRに記載の保存剤としてブチル化ヒドロキシアニソールを含有する。

かかるロバスタチン錠剤を本発明に従って、単独あるいはスクアレニンセターゼ抑制剤錠剤(実施例2に記載)と組合せ、これらを分離または混合投与剤形で使用することにより、閉塞性動脈硬化または間欠性跛行を治療することができる。

実施例6~8

下記組成を持つ錠剤を実施例1の手順に従って製造する。

ち、コーンスターチ、エチルセルロース、グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化鉄、ラクトース、ポリソルベート(polysorbate)80、タルクおよび二酸化チタンを含有する。

前述の実施例に記載のスクアレニンセターゼ抑制剤またはHMG CoAレダクターゼ抑制剤製剤とプロブコール錠剤を本発明に従って組合せて用いることにより、閉塞性動脈硬化および/または間欠性跛行を治療することができる。さらに、上記薬剤およびプロブコール錠剤を粉碎して粉末とし、これらを1つのカプセル剤に混合使用してもよい。

実施例10

通常の製剤技術を用いて、300mgのゼムフィプロジルを含有するカプセルを製造する。このカプセルは、1988PDRに記載のポリソルベート80NF、スターチNFおよびシリカゲルを含有する。

前述の実施例に記載のスクアレニンセターゼ

抑錠剤またはHMG CoA レダクターゼ抑制剤錠剤とゼムフィプロジルカプセルを組み合わせ、あるいはHMG CoA レダクターゼ抑制剤錠剤またはスクアレンシンセターゼ錠剤を粉碎して粉末とし、これらをゼムフィプロジルを含む1つのカプセル剤に用いることにより、閉塞性動脈硬化および／または間欠性跛行を治療することができる。

実施例 11

本発明に従って、上記HMG CoA レダクターゼ抑制剤錠剤またはスクアレンシンセターゼ抑制剤錠剤を、クロフィブレート500 mgおよび1988 PDRに記載の色素、ゼラチンなどの不活性成分と組み合わせ用いることにより、閉塞性動脈硬化および／または間欠性跛行を治療することができる。

実施例 12

本発明に従って、上記実施例に記載のスクアレンシンセターゼ抑制剤またはHMG CoA レダクターゼ抑制剤錠剤を、コレステラミン4 g含有樹脂中に1988 PDRに記載のアラビアゴム、シュ

ウ酸、色素、フレーバー、ポリソルベート80、アルギン酸プロピレングリコールおよびショ糖を添加したものと組み合わせ用いることにより、閉塞性動脈硬化および／または間欠性跛行を治療することができる。

実施例 13

本発明に従って、上記実施例に記載のスクアレンシンセターゼ抑制剤またはHMG CoA レダクターゼ抑制剤錠剤を、ニコチン酸、コレステロール、デキストロチロキシンまたは他の血清コレステロール低下剤と組み合わせ用いることにより、閉塞性動脈硬化および／または間欠性跛行を治療することができる。

本明細書中に記載されているどのHMG CoA レダクターゼ抑制剤あるいはスクアレンシンセターゼ抑制剤を、互いに、および／または本明細書中に記載されているどの血清コレステロール低下剤と組み合わせ用いてもよいことが理解されよう。